



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS**  
**FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS**

**KAWÉ CARVALHO OSAKI**

**RETENÇÃO DE GADOLÍNIO NO TECIDO CEREBRAL: UMA  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**FERNANDÓPOLIS**  
**2023**

**KAWÉ CARVALHO OSAKI**

**RETENÇÃO DE GADOLÍNIO NO TECIDO CEREBRAL: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Isabel Cristina Vinha Berger  
Zaparoli

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS  
FERNANDÓPOLIS – SP**

**2023**

# RETENÇÃO DE GADOLÍNIO NO TECIDO CEREBRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## GADOLINIUM RETENTION IN BRAIN TISSUE: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

<sup>1</sup>OSAKI, Kawe Carvalho.

<sup>2</sup>ZAPAROLI, Isabel Cristina Vinha Berger

*E-mail: [lukyanhotsuin@gmail.com](mailto:lukyanhotsuin@gmail.com)*

*E-mail: [belbergeri@yahoo.com.br](mailto:belbergeri@yahoo.com.br)*

**ABSTRACT:** *This article presents an analysis focusing on the characteristics of gadolinium-based contrast agents, including their composition such as linear or macrocyclic and the stability of their ligands during and after intravenous administration. It is observed that a small amount of gadolinium can remain retained in cerebral tissue for extended periods, ranging from months to years, following initial usage. The potential long-term effects of this retention on the recipient's health are currently a topic of debate. The primary objective of this article is to demonstrate that gadolinium retention in brain tissue may have consequences. Even in exposure for long periods in a continuous and controlled manner, no type of high severity consequence can be correlated to it.*

**Keywords:** *gadolinium; brain; retention; linear; macrocyclic; magnetic.*

**RESUMO:** Este artigo apresenta uma análise enfocando as características dos agentes de contraste à base de gadolínio, incluindo sua composição como linear ou macrocíclico e a estabilidade de seus ligantes durante e após a administração intravenosa. Observa-se que uma pequena quantidade de gadolínio pode permanecer retida no tecido cerebral por longos períodos, variando de meses a anos, após o uso inicial. Os potenciais efeitos a longo prazo desta retenção na saúde do receptor são atualmente um tema de debate. O Objetivo geral deste artigo é a realização de uma revisão bibliográfica que relacionam o uso de contrastes a base de Gadolínio com a retenção do mesmo no tecido cerebral, e secundamente demonstrar que a retenção de gadolínio no tecido cerebral pode trazer consequências. Mesmo em exposição a longo períodos de maneira contínua e controlada, nenhum tipo de consequência de alta gravidade pode ser correlacionado ao mesmo.

**Palavras-chaves:** gadolínio; cérebro; retenção; linear; macrocíclico; magnético.

---

<sup>1</sup>Acadêmico (a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

<sup>2</sup>Mestre em Ciências Ambientais, orientadora professora do curso de Biomedina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

## 1 INTRODUÇÃO

O gadolínio (Gd) é um metal de terras raras com número atômico 64. Pertence a um grupo de átomos denominados lantanídeos e é um dos 15 elementos da série que começa com o lantânio (na 57) e termina com o lutécio (na 71). Lantanídeos são encontrados em minerais como samarskite, monazite, e bastnaesite, e sua purificação é obstruída por sua similaridade estrutural. Gd tem sete elétrons desemparelhados em seus orbitais 4f, dando a ele o momento angular de spin mais alto de qualquer íon trivalente da série (UNRUH *et al.*, 2020).

Os agentes de contraste de ressonância magnética mais amplamente utilizados são os à base de gadolínio (GBCAs), desempenham um papel significativo na detecção de várias patologias, como câncer, infecções, sangramento e distúrbios neurológicos em pesquisas e aplicações clínicas. A ressonância magnética diagnóstica (MRI) ou a angiografia por ressonância magnética (ARM) usam agentes de contraste para melhorar a qualidade das imagens de RM para diagnóstico clínico e monitoramento de doenças (DO *et al.*, 2021).

Existem duas categorias de agentes de contraste à base de Gd (GBCAs): compostos lineares e macrocíclicos (Anexo 1). Os GBCAs macrocíclicos (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>) possuem formação que exhibe ligamento de formato de gaiola envolta do íon de Gd. GBCAs lineares (C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>) por sua vez exibem uma formação de ligamento alongada que se envolve no íon de Gd. A principal diferença se vem no poder de ligamento exibido pelo macrocíclico sendo maior que o do linear, sendo assim se considera que a chance de um GBCA macrocíclico liberar o Gd baixa, entre os dois o macrocíclico possui maior usagem em exames de ressonância magnética (BLOMQVIST *et al.*, 2022).

Quando os agentes de contraste à base de gadolínio (GBCAs) foram inicialmente aprovados em 1988, acreditava-se que eles eram rapidamente excretados e não se acumulavam no corpo. No entanto, evidências científicas recentes indicam que vestígios de gadolínio podem permanecer em órgãos e tecidos, principalmente em pacientes que receberam altas doses cumulativas. Embora os GBCAs lineares tenham mostrado os níveis mais altos de retenção de tecido, todos os tipos de GBCAs demonstraram algum grau de retenção em vários órgãos, como sistema músculo-esquelético, nervos, vasos sanguíneos, e órgãos viscerais em pacientes com e sem fibrose sistêmica nefrogênica. A relação entre a

exposição a GBCAs e os sintomas não é clara, pois o momento do início dos sintomas e os limites de dose variam entre os pacientes (MCDONALD *et al.*, 2018).

A injeção intravenosa de GBCAs em pequenas doses pela veia cubital é especialmente útil para estudar a perfusão tecidual e a composição dos espaços intersticiais. No cérebro, o GBCA é distribuído em áreas onde a barreira hematoencefálica está danificada. A maioria dos GBCAs são solúveis em água e são eliminados do corpo através da filtração glomerular nos rins (BLOMQVIST *et al.*, 2022).

Numerosas condições clínicas estão associadas a altas intensidades de sinal observadas no globo pálido e núcleo denteado em imagens ponderadas em T1 sem contraste (T1WI). Este mesmo fenômeno foi observado em pacientes com exposições múltiplas a GBCAs. As hiperintensidades T1 no globo pálido e no núcleo denteado estão sendo usadas atualmente para diagnosticar a deposição de gadolínio no encéfalo (CHOI *et al.*, 2019).

Os patomecanismos do acúmulo de GBCA no cérebro não são bem compreendidos. Apesar das tentativas dos formuladores de políticas de saúde, as preocupações públicas em relação aos GBCAs continuam a crescer, e alguns pesquisadores até propuseram uma nova categoria de doença (gadolinium deposition disease) associada ao depósito de GBCA no cérebro em pacientes com condições normais ou quase-normais renais em um intervalo de 2 meses desde a aplicação do contraste (CHOI *et al.*, 2019).

O Objetivo geral deste artigo é a realização de uma revisão bibliográfica que relacionam o uso de contrastes a base de Gadolínio com a retenção do mesmo no tecido cerebral.

## **2 DESENVOLVIMENTO TEÓRICO**

Os GBCAs surgem das propriedades paramagnéticas do gadolínio (Gd<sup>+3</sup>), que altera o sinal de RM dos tecidos circundantes. A presença de gadolínio na circulação pode ser altamente tóxica. A ligação de Gd<sup>+3</sup> a um ligante quelante para criar um GBCA melhora o perfil de segurança de uma injeção intravenosa, mantendo suas propriedades paramagnéticas. Em nível molecular, isso resulta em agentes que podem ser classificados como lineares ou macrocíclicos, cada um com estabilidade variável da dissociação de Gd<sup>+3</sup>. A dissociação do GD<sup>+3</sup> é influenciada por dois fatores, sendo estes associados ao prolongamento da meia-vida natural dos GBCAs

e à elevação das concentrações de ferro, cobre e zinco na corrente sanguínea. Este nível elevado auxilia potencialmente na separação de Gd<sup>3+</sup> de seus ligantes quelantes. Uma vez destacado, o Gd<sup>3+</sup> livre interage com outros íons de ocorrência natural, como o fosfato, resultando na formação de complexos que podem precipitar nos tecidos e desencadear uma resposta fibrótica. Notavelmente, observou-se que agentes lineares possuem menor estabilidade termodinâmica em comparação com agentes macrocíclicos, aumentando assim a probabilidade de dissociação (MATHUR; JONES; WEINREB, 2020).

As propriedades magnéticas únicas do íon gadolínio o tornaram uma escolha aprovada para o desenvolvimento de agentes de contraste para ressonância magnética. Quando está em seu estado livre, o íon gadolínio pode conter até nove moléculas de água, o que o torna altamente eficiente em aumentar o contraste. Infelizmente, o uso de um íon gadolínio livre como agente de contraste in vivo é limitado devido à sua toxicidade. Este íon lantanídeo pode facilmente combinar com ânions endógenos como hidróxidos, carbonatos e fosfatos. Para resolver esse problema, os GBCAs clinicamente aprovados usam íons de gadolínio quelatados com ligantes multidentados macrocíclicos ou lineares, resultando em complexos carregados ou neutros. O potencial de toxicidade na administração de GBCAs depende, em parte, da estabilidade do próprio agente de contraste (GARCIA; LIU; LOUIE, 2017).

Atualmente, existem pelo menos oito opções comerciais de GBCAs disponíveis globalmente. Entre esses agentes, a gadoversetamida foi descontinuada na Europa e globalmente eliminada em 2019. Seis desses GBCAs (gadopentetate dimeglumina, gadoterate meglumina, gadodiamida, gadoteridol, gadobutrol, and gadoversetamida) são classificados como agentes extracelulares puros, pois não se ligam a proteínas e são eliminados por excreção renal. Por outro lado, o gadobenate dimeglumina and gadoxetate disodium, exibem interações protéicas fracas e são eliminados por filtração glomerular e excreção hepatobiliar. Com base na associação com casos de NSF, esses GBCAs podem ser categorizados em três grupos (Anexo 2). O Grupo 1 inclui o maior número de casos relatados de NSF, o Grupo 2 consiste no menor número de casos e o Grupo 3 compreende GBCAs mais recentes (MATHUR; JONES; WEINREB, 2020).

Apesar das preocupações em relação à retenção de gadolínio no tecido cerebral após a exposição a GBCAs, as possíveis consequências neurológicas do

gadolínio retido não foram totalmente avaliadas. Em um modelo de rato bem estabelecido exposto a equivalentes de dose humanos supra diagnósticos de vários GBCAs disponíveis comercialmente, não houve indicação de neurotoxicidade clínica ou histopatológica devido ao acúmulo crônico de gadolínio quando comparado a ratos de controle que receberam solução salina (Anexo 3). Este estudo permitiu uma melhor comparação da cinética de lavagem de diferentes GBCAs lineares e macrocíclicos em vários tecidos e fluidos biológicos, revelando que os GBCAs macrocíclicos exibem uma lavagem mais completa do que os agentes lineares. Até o momento, não há correlação entre a retenção de gadolínio no tecido cerebral e a evidência histopatológica de lesão ou toxicidade (AYERS-RINGLER *et al.*, 2022).

A retenção de gadolínio foi observada na pele por vários meses a um ano após a administração intravenosa de agentes de contraste à base de gadolínio (GBCAs). A estabilidade do GBCA está associada à quantidade de gadolínio detectada nos tecidos após 14 dias, indicando que a dequelação pode contribuir para a retenção tecidual a longo prazo. A pele tem sido extensivamente estudada para investigar os mecanismos da fibrose sistêmica nefrogênica (NSF). Embora a retenção de gadolínio em outros órgãos e tecidos humanos seja menos documentada em comparação com modelos animais, ela foi relatada em vários tecidos, incluindo o sistema musculoesquelético, nervos, vasos sanguíneos e órgãos viscerais. Os tecidos ósseos são considerados um reservatório significativo para o gadolínio, pois ele pode ser incorporado ativamente pelos osteoblastos na matriz óssea e substituir o cálcio na formação da hidroxiapatita (MCDONALD *et al.*, 2018).

Os efeitos clínicos da retenção de gadolínio no cérebro foram extensivamente estudados devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e acumular-se em regiões específicas do cérebro. No entanto, as implicações neurológicas completas da retenção de gadolínio permanecem incertas. Em um estudo recente com ratos, a retenção crônica de gadolínio foi examinada pela exposição dos animais a altas doses de diferentes agentes de contraste à base de gadolínio disponíveis comercialmente (GBCAs), comparando-os com ratos de controle que receberam solução salina. Os resultados não mostraram sinais de neurotoxicidade com base em avaliações clínicas e histopatológicas, incluindo mobilidade geral, memória espacial, memória de curto prazo, interações sociais e equilíbrio e coordenação. Notavelmente, os GBCAs lineares exibiram maiores concentrações de gadolínio no núcleo denteado e nos gânglios da base em

comparação com os GBCAs macrocíclicos. A depuração do gadolínio dos tecidos variou entre os diferentes GBCAs. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente as consequências neurológicas da retenção de gadolínio (AYERS-RINGLER *et al.*, 2022).

O estudo realizado investigou seis agentes de contraste à base de gadolínio (GBCAs) disponíveis comercialmente divididos em três GBCAs lineares (gadopentetato de dimeglumina, gadobenato de dimeglumina, gadodiamida) e três GBCAs macrocíclicos (gadoteridol, gadoterato de meglumina, gadobutrol). Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em 21 grupos, com cada grupo contendo seis ratos. A atribuição foi feita cegamente usando códigos numéricos para gaiolas. Os animais receberam um total de oito injeções intravenosas em três momentos diferentes, incluindo três GBCAs lineares, três GBCAs macrocíclicos e uma solução salina. O exame visual dos ratos mostrou aumentos proeminentes na intensidade do sinal nos núcleos cerebelares profundos (DCN) em 5, 26 e 52 semanas após a administração dos GBCAs lineares gadodiamida, gadobenato dimeglumina e gadopentetato dimeglumina (Anexo 4). Nenhum aumento perceptível foi observado quando gadobutrol, gadoterato de meglumina, gadoteridol ou solução salina foram administrados em qualquer um dos pontos de tempo. Na conclusão do experimento, a concentração de gadolínio no cerebelo, cérebro e tronco cerebral dos grupos GBCA foi maior em comparação com o grupo controle que recebeu solução salina. Após 52 semanas, a concentração de gadolínio no cérebro foi maior do que no cerebelo para gadopentetato dimeglumina e gadobenato dimeglumina, mas menor para gadodiamida. No tronco cerebral, as concentrações de gadolínio para gadopentetato de dimeglumina, gadobenato de dimeglumina e gadodiamida foram três a quatro vezes menores do que no cerebelo e três a oito vezes menores do que no cérebro (Anexo 5) (JOST *et al.*, 2019).

AIME em 2019 realizou uma observação do estudo de JOST *et al.* em 2019 em que injetaram GBCAs lineares e macrocíclicos oito vezes em um período de duas semanas e monitoraram os níveis cerebrais de gadolínio em 5, 26 e 52 semanas após a administração. Os resultados mostraram eliminação mínima de gadolínio ao longo do período de 52 semanas para complexos lineares, enquanto a eliminação contínua ocorreu ao longo do período para complexos macrocíclicos. Além disso, eles observaram que o gadoteridol tinha uma concentração de gadolínio cerca de três vezes menor no cerebelo na semana 5, em comparação com o

gadobutrol e gadoterate meglumine. Consistente com descobertas anteriores, os dados atuais apóiam a noção de que a administração de gadoteridol leva a concentrações mais baixas de gadolínio no cérebro e nos tecidos do corpo em comparação com outros GBCAs macrocíclicos. No entanto, os autores também observam que a eliminação do gadolínio até a semana 26 foi menos evidente. Na marca de 26 semanas após a exposição ao GBCA, as concentrações teciduais de gadolínio foram semelhantes entre os três GBCAs macrocíclicos sob investigação.

RADBRUCH *et al.* em 2017 realizou um estudo que teve como objetivo investigar o impacto de mais de 20 injeções seriadas de agentes de contraste macrocíclicos à base de gadolínio na intensidade do sinal do núcleo denteado em imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 sem contraste. Um total de 33 pacientes foram submetidos a um mínimo de 20 exames de ressonância magnética consecutivos, usando apenas GBCAs macrocíclicos adoterate meglumine e gadobutrol. Os pacientes receberam em média 23 administrações de GBCA com um acúmulo total de dose sendo 491ml com concentração de 0.5M, com intervalo médio de 12 semanas entre cada administração. O estudo descobriu que ambas as proporções não diferiam significativamente de 0, mas um fator de Bayes unilateral forneceu forte evidência contra um aumento na intensidade do sinal. Assim, a conclusão do estudo foi que administrar 20 ou mais injeções de GBCAs macrocíclicos, com intervalo médio de três meses entre cada injeção, não leva a um aumento da intensidade do sinal no núcleo denteado.

No estudo de AKAI *et al.* em 2021, foi observado que camundongos administrados com um GBCA linear exibiram um aumento na intensidade do DCN, enquanto nenhuma alteração na intensidade do sinal foi observada em camundongos injetados com solução salina ou um GBCA macrocíclico. Essas descobertas se alinham com os resultados de estudos anteriores realizados em camundongos. Para avaliar a deposição bem-sucedida de gadolínio, os pesquisadores examinaram vários aspectos do comportamento do camundongo. Os exames motores foram conduzidos usando um teste de desempenho rotarod e avaliação da atividade locomotora, juntamente com outros testes comportamentais, incluindo um teste de campo aberto, teste de labirinto em cruz elevado, teste de ansiedade claro-escuro, teste de memória de evitação passiva, teste de labirinto em Y e teste de natação forçada. Os resultados de todos esses testes indicaram resultados normais para camundongos com deposição de gadolínio, sugerindo que

as habilidades locomotoras, os níveis de ansiedade e a memória não foram prejudicados. Além disso, nenhuma mudança perceptível foi observada em camundongos injetados com GBCA macrocíclico.

### **3 MATERIAIS E MÉTODO**

O método utilizado foi o de revisão bibliográfica qualitativa de artigos sobre o tema com ênfase em artigos com data de publicação entre 2017 a 2022, levando em consideração o grande campo que se pode ser direcionado o tema, assim este artigo apenas contem uma pequena parcialidade. Os artigos selecionados e citados foram considerados de serem diretos ao ponto de estudo, dedicados a defender o ponto proposto e de incluírem informações que contradizem o objetivo dos mesmos. A pesquisa realizada para encontro dos artigos aqui usados foi realizada exclusivamente na língua de Inglês (US) e das plataformas National Center for Biotechnology Information (NCBI) e Radiological Society of North America (RSNA).

Os artigos descartados e considerados não utilizáveis para esta revisão se deram pelos motivos: disponibilidade do texto completa apenas de forma paga, data de publicação anterior a 2017 e pesquisas sem detalhamento completo do procedimento.

### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão bibliográfica revelou que tem sido observada uma retenção de gadolínio no tecido cerebral, particularmente no núcleo denteado humano. No entanto, nenhuma alteração motora ou comportamental foi detectada nos experimentos conduzidos. Esses achados sugerem a ausência de consequências significativas associadas à retenção de Gd no tecido cerebral. No entanto, mais estudos neste campo são necessários para obter uma compreensão abrangente e conclusiva do assunto. A pesquisa por bibliografias sobre o assunto aqui tratado encontrou dificuldades por questão de ser um assunto não muito discutido por sua baixa chance e facilidade de ser prevenida junto aos resultados não conclusivos encontrados em pesquisas previas.

## REFERÊNCIAS (ABNT 6023/2018)

AIME, Silvio. Differences in Molecular Structure Markedly Affect GBCA Elimination Behavior. **Radiology**, [S.L.], v. 291, n. 1, p. 267-268, abr. 2019. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019182748>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2019182748>. Acesso em: 07 mar. 2023.

AKAI, Hiroyuki *et al.* Effects of Gadolinium Deposition in the Brain on Motor or Behavioral Function: a mouse model. **Radiology**, [S.L.], v. 301, n. 2, p. 409-416, nov. 2021. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2021210892>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2021210892>. Acesso em: 16 jun. 2023.

AYERS-RINGLER, Jennifer *et al.* Neurologic Effects of Gadolinium Retention in the Brain after Gadolinium-based Contrast Agent Administration. **Radiology**, [S.L.], v. 302, n. 3, p. 676-683, mar. 2022. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.210559>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.210559>. Acesso em: 02 mar. 2023.

BLOMQUIST, Lennart *et al.* Gadolinium in Medical Imaging—Usefulness, Toxic Reactions and Possible Countermeasures—A Review. **Biomolecules**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 742, 24 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom12060742>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9221011/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

CHOI, Jin Woo *et al.* Gadolinium Deposition in the Brain: current updates. **Korean Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 134, 2019. The Korean Society of Radiology. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.0356>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315073/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

DO, Quyen N. *et al.* How the Chemical Properties of GBCAs Influence Their Safety Profiles In Vivo. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 58, 23 dez. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/molecules27010058>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8746842/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

GARCIA, Joel; LIU, Stephen Z.; LOUIE, Angelique Y.. Biological effects of MRI contrast agents: gadolinium retention, potential mechanisms and a role for phosphorus. **Philosophical Transactions Of The Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [S.L.], v. 375, n. 2107, p. 20170180, 16 out. 2017. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2017.0180>. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsta.2017.0180>. Acesso em: 02 mar. 2023.

JOST, Gregor *et al.* Long-term Excretion of Gadolinium-based Contrast Agents: linear versus macrocyclic agents in an experimental rat model. **Radiology**, [S.L.], v. 290, n. 2, p. 340-348, fev. 2019. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018180135>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2018180135>. Acesso em: 07 mar. 2023.

LEYBA, Katarina; WAGNER, Brent. Gadolinium-based contrast agents. **Current Opinion In Nephrology & Hypertension**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 154-162, mar. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mnh.0000000000000475>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416778/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MATHUR, Mahan; JONES, Jason R.; WEINREB, Jeffrey C.. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: a radiologist's primer. **Radiographics**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 153-162, jan. 2020. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2020190110>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2020190110>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MCDONALD, Robert J. et al. Gadolinium Retention: a research roadmap from the 2018 nih/acr/rsna workshop on gadolinium chelates. **Radiology**, [S.L.], v. 289, n. 2, p. 517-534, nov. 2018. Radiological Society of North America (RSNA).

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018181151>. Disponível em:

<https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2018181151>. Acesso em: 07 mar. 2023.

RADBRUCH, Alexander et al. No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after more than 20 Serial Injections of Macrocytic Gadolinium-based Contrast Agents. **Radiology**, [S.L.], v. 282, n. 3, p. 699-707, mar. 2017. Radiological Society of North America (RSNA).

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016162241>. Disponível em:

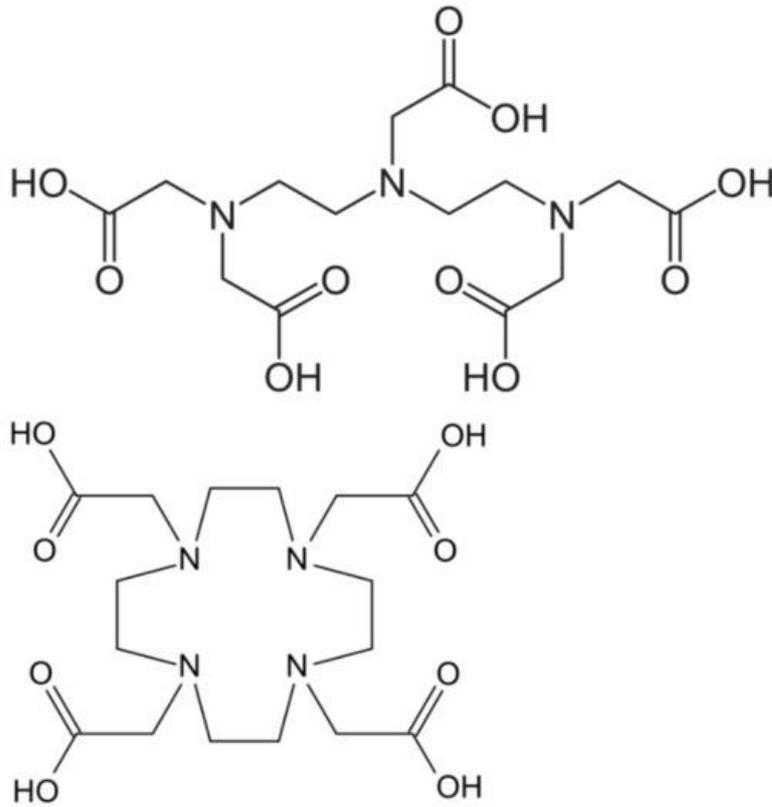
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016162241>. Acesso em: 09 mar. 2023

UNRUH, Colin *et al.* Benefits and Detriments of Gadolinium from Medical Advances to Health and Ecological Risks. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 23, p. 5762, 7 dez. 2020.

MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25235762>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730697/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

## ANEXOS



**Anexo 1** - Estrutura química de um quelante linear, DTPA (acima) e um quelante macrocíclico, DOTA (abaixo), ilustrando os ligantes que se ligam ao Gd. (BLOMQVIST et al., 2022).

**Table 1: Characteristics of Commercially Available GBCAs**

Chemical Name	U.S. Trade Name	Class	Net Charge	EMA*	FDA <sup>†</sup>	ACR <sup>‡</sup>
Gadodiamide	Omniscan	Linear	Nonionic	High	-	Group I
Gadoversetamide	OptiMARK	Linear	Nonionic	High	-	Group I
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist	Linear	Ionic	High	-	Group I
Gadobenate dimeglumine	MultiHance	Linear	Ionic	Intermediate	+	Group II
Gadoteridol	ProHance	Macrocyclic	Nonionic	Low	+	Group II
Gadobutrol	Gadavist	Macrocyclic	Nonionic	Low	+	Group II
Gadoterate meglumine	Dotarem	Macrocyclic	Ionic	Low	+	Group II
Gadoxetate disodium	Eovist	Linear	Ionic	Intermediate	+	Group III

Note.—Characteristics of GBCAs that are commercially available in the worldwide market and their associated risk of NSF. In Europe, use of gadodiamide and gadoversetamide has been suspended, and gadopentetate dimeglumine is approved only for intra-articular use.

\*Agents are classified as high, intermediate, or low risk for NSF.

<sup>†</sup>Agents designated with “-” are contraindicated in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Agents designated with “+” are not contraindicated in patients with an eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>‡</sup>Group I agents are associated with the highest number of NSF cases. Group II agents are associated with few unconfounded cases of NSF. Group III are newer agents with no reported cases of NSF.

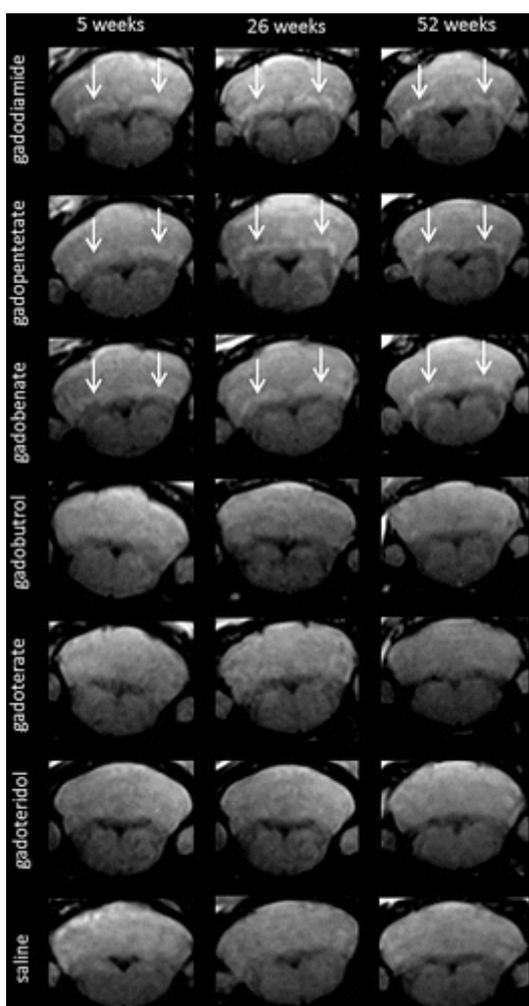
**Anexo 2 - Características de GBCAs disponíveis comercialmente. (MATHUR; JONES; WEINREB, 2020).**

**Table 1: Animal Treatment Groups (133 Experimental Rats vs 50 Control Rats) with Procedure or Sample Time Points**

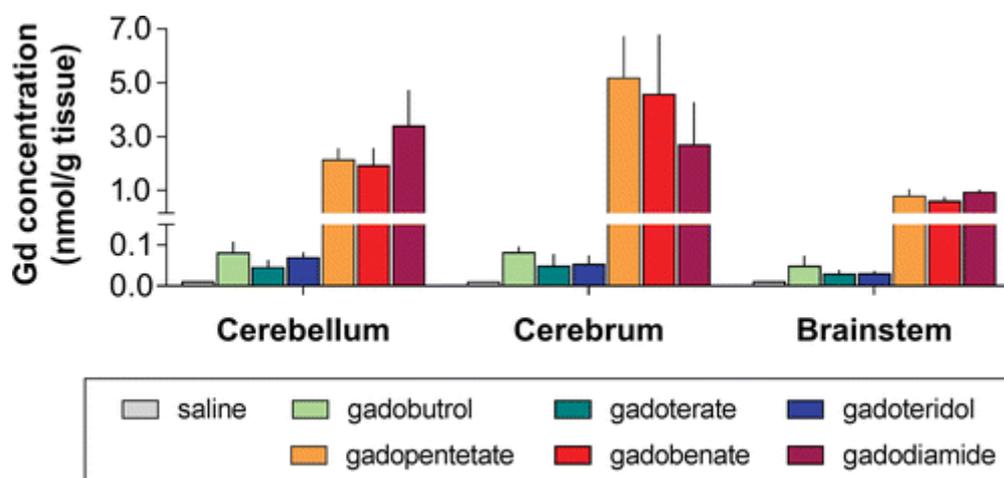
Group	No. of Animals	Urine and Serum Collection	CSF Collection	TEM	Behavioral Studies	Tissue Collection
Saline control	50	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks
Gadopentetate	5	6 weeks	6 weeks	6 weeks	NP	6 weeks
Gadoteridol	22	6 weeks	6 weeks	6 weeks	6 and 34 weeks	6 weeks
Gadoxetate	6	6 weeks	6 weeks	6 weeks	NP	6 weeks
Gadobenate	9	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 weeks	NP	6 and 34 weeks
Gadobutrol	44	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks
Gadodiamide	27	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks
Gadoterate	20	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks	6 and 34 weeks

Note.—CSF = cerebrospinal fluid, NP = not performed, TEM = transmission electron microscopy.

**Anexo 3 - Grupos de Tratamento de Animais (133 Ratos Experimentais vs 50 Ratos de Controle) com Procedimento ou Pontos de Tempo de Amostra. (AYERS-RINGLER et al., 2022).**



**Anexo 4** - Imagens representativas de RM ponderadas em T1 do cerebello mostram núcleos cerebelares profundos em 5, 26 e 52 semanas após a última administração de agente de contraste à base de gadolínio. As setas indicam áreas de maior intensidade de sinal.



**Anexo 5** - Presença de gadolínio (Gd) no cérebro de ratos após administração repetida de solução salina, gadobutrol, gadoterato de meglumina, gadoteridol, gadopentetato de dimeglumina, gadobenato de dimeglumina e gadodiamida e um período livre de gadolínio de 52 semanas.